

# Physique pour la santé

## RÉSUMÉ

Les applications médicales découlant de recherches fondamentales en physique sont déjà nombreuses et diversifiées. Pour n'en citer qu'un nombre restreint, l'imagerie médicale moderne et les techniques de thérapie non invasives reposent sur les découvertes passées en physique des rayonnements et en physique des ondes. Dans cette optique, les recherches fondamentales d'aujourd'hui vont logiquement mener au développement des applications médicales de demain, et les découvertes actuelles les plus fondamentales en physique de la matière, en capteurs de nouvelle génération, en métamatériaux ou encore en mise en forme de fronts d'ondes vont très probablement conduire à des dispositifs médicaux et de nouvelles pratiques médicales allant bien au-delà de ce que l'on peut aujourd'hui imaginer.

Au risque de passer à côté d'une révolution à venir, il est toutefois possible dans le cadre de cette prospective de mettre en avant certains domaines de recherches en physique particulièrement prometteurs. Il est déjà possible de lister, par exemple, le développement de capteurs ultra-sensibles, ou de nouveaux dispositifs d'imagerie et de thérapie (qu'il s'agisse de délivrance d'agents thérapeutiques ciblés physiquement ou d'action physique directe par interactions onde matière pour détruire à distance des tissus pathologiques ou pour stimuler les systèmes nerveux centraux ou périphériques). Les domaines de la physique sont aussi variés que les applications potentielles, mais deux axes transverses majeurs peuvent d'ores et déjà être mis en évidence : le développement de systèmes portables et ultraportables et la limitation de l'impact environnemental des pratiques de soins. Le développement de systèmes portables permettra non seulement un déploiement plus aisé, en particulier dans les déserts médicaux, mais également une prise en charge plus rapide et plus efficace en les intégrant dans les véhicules d'intervention. L'impact environnemental des pratiques de soins ne peut plus être ignoré, que ce soit au niveau de la quantité de matériel médical à usage unique, que de la fabrication et du conditionnement des médicaments. La physique des matériaux, la modélisation, entre autres, ont un rôle majeur à jouer dans la diminution et le traitement des déchets, et dans la limitation de l'impact environnemental des médicaments.

Il est indéniable que l'intelligence artificielle aura un rôle majeur à jouer dans la santé de demain, depuis la prévention jusqu'au diagnostic et au traitement. Le gouvernement français et les organismes de recherche

l'ont bien cerné et l'ont déjà intégré dans des programmes de recherche ambitieux. Il est donc possible de prendre le parti d'acter cette tendance déjà bien établie à laquelle vont participer les physiciennes et physiciens de toutes disciplines et se concentrer sur les autres innovations qui seront susceptibles d'émerger en santé et qui pourront soit se développer indépendamment de l'intelligence artificielle, soit en bénéficier, soit encore la nourrir par l'apport de nouvelles sources de données de santé.

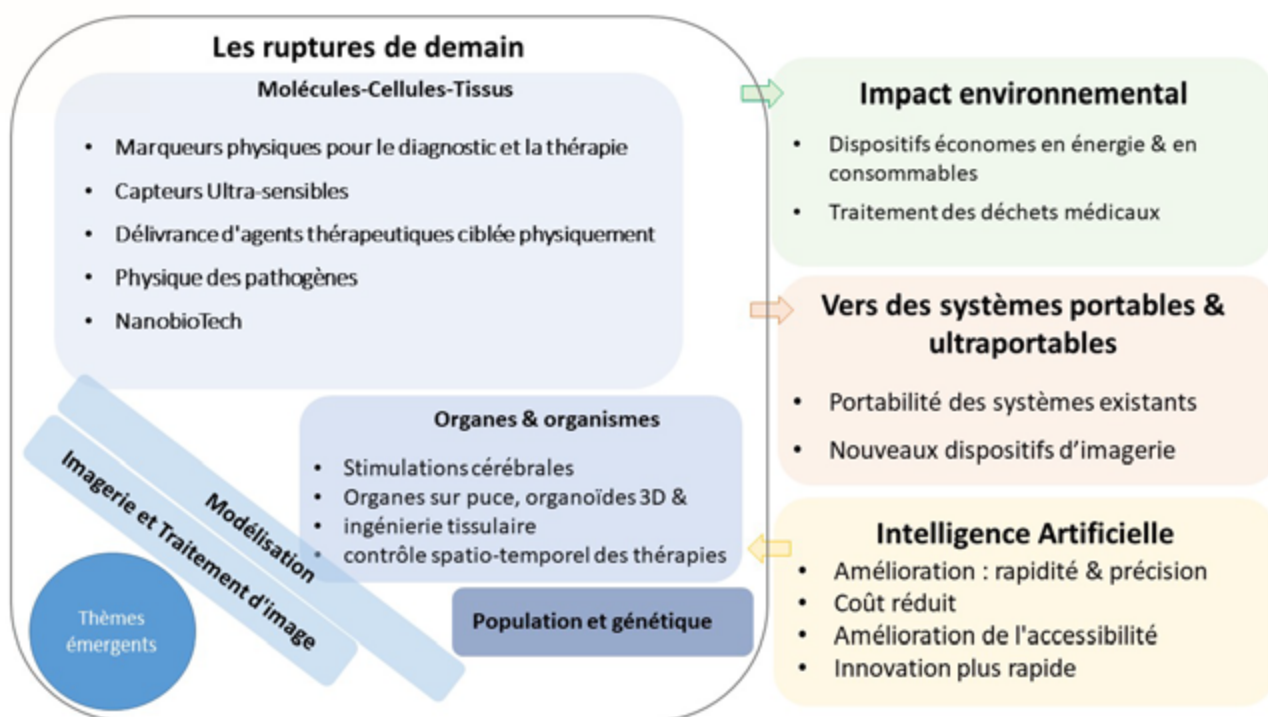


Figure 1 : Vue d'ensemble des champs d'innovation actuels et émergents dans le domaine de la physique pour la santé.

# Physique pour la santé

## INTRODUCTION

De nombreuses applications médicales découlant de recherches fondamentales en physique sont maintenant utilisées en routine clinique, comme la radiothérapie ou l'imagerie par résonance magnétique. Les recherches fondamentales d'aujourd'hui, y compris les progrès en biophysique, vont logiquement mener au développement des dispositifs médicaux de demain et conduire à de nouvelles pratiques médicales allant bien au-delà de ce que l'on peut aujourd'hui imaginer. Les laboratoires de physique, en France, sont actuellement à l'avant-garde des découvertes et des innovations qui en seront potentiellement à l'origine. Certains développements seront incrémentaux et prédictibles. Cependant, afin de ne fixer aucune limite aux impacts potentiels de la physique à la santé de demain, il convient de soutenir tous les domaines fondamentaux tout en mettant en place une veille scientifique capable d'identifier au plus tôt les découvertes ayant un potentiel de transfert vers la médecine et d'encourager les équipes de recherches à concrétiser leurs idées dans des preuves de concept préclinique et clinique. Au risque de passer à côté de quelques-unes des révolutions à venir, nous proposons ici de mettre en avant certains domaines de recherche en physique qui aujourd'hui semblent particulièrement prometteurs pour la médecine de demain, à la fois pour une modélisation plus fine des processus pathologiques et des épidémies, pour un diagnostic plus précoce, et pour des thérapies personnalisées, plus précises et mieux contrôlées. Bien que les domaines de la physique soient aussi variés que les applications potentielles, deux axes transverses se dessinent : le développement de systèmes portables et ultraportables et la limitation de l'impact environnemental des pratiques de soins (Fig. 1 ci-contre).

Il est indéniable que l'**intelligence artificielle** aura un rôle majeur à jouer dans la santé de demain, depuis la prévention jusqu'au diagnostic et au traitement. Le gouvernement français et les organismes de recherche l'ont déjà intégré dans des programmes de recherche ambitieux. Le parti est ici d'acter cette tendance et de se concentrer sur les autres innovations qui seront susceptibles d'émerger en santé et qui pourront soit se développer indépendamment de l'intelligence artificielle, soit en bénéficier, soit encore la nourrir par l'apport de nouvelles sources de données de santé.

## DOMAINES DANS LESQUELS LA PHYSIQUE A UN FORT POTENTIEL DE RUPTURE EN SANTÉ

### IMAGERIE BIOMÉDICALE NON-INVASIVE À L'ÉCHELLE DE L'ORGANE ET DE L'ORGANISME

Les techniques d'imagerie non invasives sont devenues des outils incontournables dans le domaine du diagnostic, du suivi thérapeutique des patients et du guidage des thérapies. Les techniques couramment utilisées en radiologie comprennent la radiographie, la tomographie par rayons X, l'échographie, la tomographie par émission de positons (TEP), la scintigraphie et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Bien que ces techniques soient considérées comme matures, de nouveaux concepts, instruments et utilisations sont régulièrement développés.

Les enjeux et défis se tournent vers une imagerie plus précise (mieux résolue), plus quantitative, plus spécifique et moins invasive. Ces enjeux ne peuvent être dissociés de l'évolution vers des méthodes moins coûteuses et accessibles à tous. C'est dans ce contexte que la recherche fondamentale, en particulier dans le domaine de la physique de l'instrumentation, joue un rôle majeur. Par exemple, les développements en IRM prennent deux directions : d'un côté des systèmes transportables ou portables plus accessibles, et de l'autre des systèmes d'IRM à **haut champ et ultra-haut champ**, mieux résolus et utilisant des supraconducteurs sans refroidissement à l'hélium, un élément qui se raréfie et présente des coûts de plus en plus élevés. En parallèle se développe une approche innovante : l'imagerie par particules magnétiques (MPI), une technique non invasive qui permet de détecter dans les tissus la localisation et la concentration de nanoparticules d'oxyde de fer super-paramagnétiques en utilisant des champs magnétiques alternatifs. Outre son utilisation potentielle dans le domaine de l'imagerie ciblée au niveau moléculaire ou cellulaire (pour l'oncologie), la MPI présente un potentiel important en imagerie fonctionnelle du cerveau : elle a été utilisée pour détecter chez le rongeur l'augmentation du volume sanguin cérébral résultant de la neuro-activation. Les résolutions temporelles ont le potentiel d'être largement supérieures à celles de l'IRM fonctionnelle (IRMf). L'enjeu réside dans la construction de systèmes compatibles avec une utilisation chez l'homme et le couplage avec une méthode anatomique permettant une localisation spatiale précise du signal.

Dans le domaine de la **tomodensitométrie**, le développement de détecteurs à comptage photonique repousse les limites de résolution, de sensibilité et de spécificité des scanners actuels. En revanche, ces avancées ne pourront être probantes que si elles sont couplées avec le développement de sondes ultra-sensibles et plus spécifiques. Pour cela, les **nanotechnologies** ont un rôle essentiel à jouer afin d'imaginer des sondes **couplant diagnostic et thérapies** et générant un contraste modulable suivant leur rôle. Dans le domaine du **TEP**, le développement de **meilleurs détecteurs** reste un enjeu dans le domaine (semi-conducteurs, nouveaux matériaux, etc.).

Plus généralement, le **couplage de plusieurs techniques d'imagerie** non invasives (TEP-IRM) ou le couplage de techniques d'imagerie avec des dispositifs de **thérapie** (théranostique, thérapie guidée par imagerie) peuvent apparaître comme des recherches incrémentales, mais pourraient bénéficier de développements instrumentaux de rupture afin de bénéficier du meilleur des deux techniques.

**Les nouveaux matériaux** sont également une source importante d'innovation dans le domaine de l'imagerie biomédicale et de l'IRM pour améliorer la qualité d'émission et de réception du signal, qu'il s'agisse de céramiques, de métamatériaux, de méta-surfaces ou de diélectriques artificiels.

Ces développements peuvent également avoir pour but de faciliter la mise en place du patient dans l'IRM et, par conséquent, **améliorer l'accessibilité** à cette technique. On peut par exemple penser à des vêtements/combinaisons intégrant l'ensemble des capteurs nécessaires à l'IRM (antennes, capteurs ECG, respiration, etc.) qui, en plus d'améliorer le rapport signal sur bruit, pourront intégrer des informations utiles à la correction des artefacts de mouvement, à la synchronisation cardiaque, etc. L'enjeu est de combiner tous ces détecteurs sans qu'ils interagissent entre eux.

## **IMAGERIE OPTIQUE POUR LE DIAGNOSTIC AUX ÉCHELLES MOLÉCULAIRES, CELLULAIRES ET TISSULAIRES**

Des marquages fluorescents, spécifiques et permettant une analyse multiplexée, sont couramment utilisés pour l'imagerie optique en recherche, mais sont difficiles à appliquer chez l'homme. C'est pourquoi des techniques d'imagerie microscopique sans marquage, détaillées ci-dessous, sont en développement. Il s'agit d'un domaine en pleine expansion et de nouvelles variantes et de nouveaux modes apparaissent régulièrement.

*Approches basées sur l'interférence et la phase*: les interférences, la diffraction et la réflexion/réfraction sont des propriétés fondamentales de la lumière qui peuvent être exploitées pour l'imagerie quantitative. Parmi les exemples, on peut citer la microscopie par contraste in-

terférentiel en réflexion (RICM) qui permet d'imager l'adhésion cellulaire avec une grande précision, l'imagerie interférométrique de diffusion (iSCATT) qui permet de suivre les petites particules, et la microscopie de phase qui permet d'imager finement les organites cellulaires. Le développement rapide de l'analyse de ces données ouvre la voie à leur utilisation dans le contexte médical à des fins de diagnostic.

*La génération de seconde harmonique (SHG) et l'imagerie par Coherent Anti-Stokes Raman Scattering (CARS)* reposent sur l'interaction non-linéaire de la lumière avec le matériel biologique. Ces techniques, comme la tomographie optique, ont trouvé des applications importantes, par exemple pour le diagnostic du cancer ou des défauts oculaires. La microscopie CARS peut être intégrée à un endoscope pour obtenir des images internes du corps.

*La microscopie Brillouin* combine la diffusion Brillouin avec la microscopie pour cartographier, au cours du temps, les propriétés mécaniques des tissus à l'échelle micrométrique. Elle peut contribuer à la détection précoce des maladies où la rigidité des tissus est altérée, comme le cancer ou les maladies cardiovasculaires. Elle possède un fort potentiel clinique par son potentiel à évaluer l'efficacité des traitements et à suivre l'évolution des maladies.

Outre la microscopie à 2 ou 3 photons, l'une des façons de contourner la limitation de la lumière de pénétrer en profondeur dans les tissus consiste à faire interagir les ondes optiques avec un autre type d'onde pouvant être focalisée en profondeur dans les tissus, comme une onde ultrasonore. C'est le principe de la *photoacoustique*, toutefois limitée par des caractéristiques physiques telles que la fréquence des ultrasons utilisés, la géométrie du détecteur et les propriétés acoustiques et d'absorption optique des tissus. Les défis restent nombreux, comme un champ de vue encore limité pour imager les organes larges ou la difficulté à imager des structures anatomiques présentant des mouvements (qu'ils soient d'origine respiratoire ou cardiaque).

La microscopie optique reste toutefois confrontée à des **défis**: l'imagerie d'éléments **de plus en plus petits**, à une **vitesse toujours plus grande**, et dans des conditions aussi proches que possible de la **physiologie**, y compris *in vivo* (éventuellement sur des animaux se déplaçant librement); la reconstruction en 3D, en profondeur et en temps réel, dans des conditions non-transparentes et diffusantes; la combinaison de différentes modalités de microscopie pour obtenir une image plus complète. La microscopie **multimodale** et la microscopie **corrélationnelle**, qui associent la détection optique à d'autres modalités telles que la microscopie électronique, font l'objet de recherches actives. Les approches d'apprentissage profond (*deep learning*) font des progrès particulièrement importants dans le domaine de l'imagerie. Outre la reconnaissance de motifs, le changement de modalité

basé sur l'apprentissage profond — par exemple, la génération d'une image super-résolue à partir d'une image d'épifluorescence ou d'une image similaire à la fluorescence à partir d'un mode non fluorescent — est un domaine en pleine expansion.

De plus, la microscopie optique telle que nous la connaissons est sur le point de connaître une révolution grâce à l'utilisation de méta-surfaces optiques, qui sont des réseaux bidimensionnels de nanostructures transparentes permettant de manipuler la lumière. Elles sont généralement plus minces et plus plates que les lentilles et peuvent combiner plusieurs fonctions optiques, éliminant ainsi le besoin de composants optiques encombrants et coûteux. L'optique plate est censée non seulement miniaturiser les microscopes à un niveau sans précédent, mais aussi ouvrir des applications jusqu'alors inimaginables.

Les physiciennes et les physiciens qui travaillent à l'interface de la biologie et de la physique sont en première ligne pour contribuer à l'ensemble de ces efforts.

### MARQUEURS PHYSIQUES POUR LE DIAGNOSTIC

Les analyses biologiques sont des éléments incontournables du suivi des patients qui s'appuient sur des techniques de détection de marqueurs chimiques (ex. tests ELISA). Elles restent limitées par le fait qu'elles testent la présence d'une substance plutôt que la fonction des cellules. La détection de marqueurs physiques, en particulier des marqueurs **mécaniques** ou morphologiques (taille, forme), peut combler cette lacune. Depuis une trentaine d'années, les données biophysiques montrent que les cellules « mesurent » la mécanique de leur environnement en appliquant des forces et qu'elles réagissent à la mécanique de l'environnement. D'autre part, la mécanique des cellules elles-mêmes est influencée par leur physiopathologie. Ce fait même est utilisé pour la détection mécanique d'une multitude de maladies, notamment dans la tumorigenèse de différents types cellulaires. Ces techniques sont particulièrement adaptées aux cellules circulantes (par exemple pour des hémopathies malignes) ou des biofluides, mais elles peuvent également fonctionner sur des biopsies de tumeurs solides, voire à plus long terme sur des particules virales ou des vésicules/particules extracellulaires de type exosomes. L'espoir est de permettre une caractérisation plus précoce et plus précise qu'avec les techniques conventionnelles. Le principal obstacle, qui était auparavant le faible débit de la plupart des mesures mécaniques, est désormais surmonté par les techniques microfluidiques. Alors que la France est devenue un leader dans les applications biologiques de la microfluidique, les mesures mécaniques ou physiques à haut débit permettront une avancée majeure dans le domaine des analyses biologiques.

Un autre marqueur physique d'avenir est l'analyse des **dynamiques** des cellules et organites cellulaires. Un exemple actuellement développé est celui du battement des cils pulmonaires, où la thérapie régénérative est quan-

titativement accessible en utilisant une métrique d'activité définie mathématiquement, le formalisme étant souvent emprunté à la physique fondamentale. Si l'utilisation de marqueurs et de *read-out* physiques à l'échelle du tissu et de la cellule est désormais une réalité, ces marqueurs physiques de défauts et de maladies pourraient également être exploités à l'échelle subcellulaire, notamment grâce à de nouvelles techniques d'imagerie et des micro/nano-actuateurs (nanothermomètre optique, nanoparticules sensibles aux espèces réactives de l'oxygène).

### MORPHOGÉNÈSE ET MÉDECINE RÉGÉNÉRATIVE

La compréhension de l'émergence de formes dans le vivant, particulièrement des organes, s'est avérée un courant important en physique (vasculogénèse, arbre pulmonaire, forme des membres...). Des analogies se sont révélées fécondes avec la physique de la matière condensée, de la matière dite active, de la matière molle ou des systèmes dynamiques. Parallèlement à des approches purement génétiques, la formation des organes peut s'expliquer pour tout ou partie par des **effets dynamiques d'origine physique** décrits par un champ de contrainte dont les termes diagonaux correspondent à des **pressions** (dont l'origine est métabolique, due principalement à des effets osmotiques) et les termes non-diagonaux à des **cisaillements** (dues à des contractions des tissus). Les pressions ont tendance à pousser les surfaces comme les épithéliums dans le sens de la croissance, par exemple dans le développement des organes tubulaires comme le poumon, le rein ou la vessie. De ces concepts découle que la stimulation exogène de forces et de contraintes est capable de causer des événements **morphogénétiques**. Le recours à des **forces physiques** en matière de développement tissulaire a une histoire ancienne en médecine. Aujourd'hui de nouveaux dispositifs sont développés, basés sur une compréhension plus fine des mécanismes de croissance, de développement et de régénération. Pour **stimuler** de façon efficace et non traumatique les tissus, différentes techniques sont envisagées comme la stimulation électrique (régénération, cicatrisation, réparation d'organes digestifs, neurones), la stimulation magnétique (croissance et réparation des os) ou les stimulations acoustiques basses fréquences ou ultra-sons (os, système digestif). La stimulation électrique agit sur les forces de contraction en déclenchant des ondes calcium qui ont un effet catalytique sur les têtes de myosine. Ces recherches pourraient aboutir à des dispositifs médicaux permettant de traiter de façon exogène des pathologies comme les membres ou organes atrophiés ou faibles chez des patients ou de pouvoir stimuler et renforcer des organes comme le poumon ou le rein pour les réparer. Ces techniques sont classées sur le plan réglementaire comme des dispositifs médicaux dont l'action est locale, ce qui permet d'éviter d'administrer des facteurs de croissance qui ont un impact global et un risque de formation de tumeurs. De plus, ces dispositifs utilisent des paramètres de contrôle connus, faciles à moduler avec des instruments électro-mécaniques classiques.



Croissance d'une colonie de levures. © Clément VULIN/CNRS Images

Néanmoins, les dispositifs proposés exercent des contraintes physiques par l'extérieur, à une échelle macroscopique, alors que le tissu se développe par l'exercice de contraintes à l'échelle microscopique. Des contractions sur les cellules stimulent la croissance d'un tissu par mécanotransduction comme l'activité sportive augmente la masse musculaire. Rien ne garantit cependant que l'exercice d'un champ externe épousera fidèlement la dynamique de croissance du système pour reproduire la croissance d'une façon physiologique. Un second obstacle de ces techniques est qu'elles doivent en général traverser les tissus avant d'atteindre leur cible, par exemple les bronchioles, avec de possibles effets indésirables au niveau de l'organe. Enfin, il reste à maîtriser l'espace des paramètres pour doser correctement l'amplitude des stimulations électriques, magnétiques ou acoustiques, le schéma de l'excitation et la forme et la position du stimulateur.

Des stimulations **plus microscopiques** sont également prometteuses avec pour cible intracellulaire la membrane du réticulum endoplasmique, les mitochondries ou le noyau, par exemple. La forme du noyau déformé influe sur la transcription, de sorte que des recherches ont lieu sur le couplage entre la transcription et les forces mécaniques. La **mécano-transduction** est cruciale dans la réussite des **thérapies cellulaires** et subcellulaires de toutes sortes, y compris la thérapie par les cellules souches et les immunothérapies. Les applications futures dans la médecine physique et la médecine du sport intégreront probablement une compréhension approfondie des liens encore inconnus entre **stimulation physique et métabolisme** apportée par les physiciens. Un enjeu majeur est également de faire face au **vieillessement** de la population par des mesures quantitatives et dynamiques et du comportement (par exemple l'analyse posturale ou l'analyse des trajectoires pour prévenir le risque de chute), du métabolisme énergétique ou encore de l'activité des systèmes nerveux, de leur analyse par IA et des

moyens physiques de les corriger en temps réel par des boucles de rétroactions.

## STIMULATION CÉRÉBRALE NON INVASIVE

La stimulation cérébrale est un outil indispensable dans l'arsenal thérapeutique des psychiatres et des neurologues. Les nouvelles techniques de stimulation cérébrale comme la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) ou la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) permettent désormais de moduler l'activité cérébrale sans nécessiter d'intervention chirurgicale, offrant ainsi des traitements potentiels pour un large éventail de troubles neurologiques et psychiatriques. Si l'efficacité de ces techniques, dictée par l'interaction des ondes avec les tissus neuronaux, peut être améliorée par des recherches en biophysique, leurs limites sont quant à elles imposées par les lois de la physique: le **champ électrique** rayonné par les électrodes transcutanées de la tDCS et le **champ électromagnétique** généré par les bobines des systèmes de TMS ont tous deux des longueurs d'ondes plus grandes que la taille d'une tête humaine. Les progrès des techniques de focalisation d'ondes dans les milieux complexes ont un rôle majeur à jouer pour leur permettre d'atteindre le Graal de la neurostimulation: la stimulation non invasive des structures cérébrales profondes avec une précision millimétrique. La France est à la pointe de la recherche dans ce domaine. Une approche originale qui contourne les limitations des ondes électromagnétiques consiste à utiliser des **ondes ultrasonores**. Cette approche bénéficie de deux découvertes récentes complémentaires: d'une part la capacité des ultrasons de faible intensité à déclencher des potentiels d'action, d'autre part la possibilité de mettre en forme les ondes ultrasonores pour focaliser en profondeur tout en corrigeant les aberrations induites par la boîte crânienne. Dans ce domaine, les apports potentiels de la **physique des ondes** restent immenses et les recherches doivent se poursuivre pour

améliorer encore la précision du ciblage et faciliter l'utilisation clinique avec des traitements personnalisés. L'utilisation de **lentilles acoustiques** et de **métamatériaux innovants** ont ici toute leur place.

L'optique n'est pas en reste dans le domaine de la neurostimulation. Avec une boîte à outils grandissante de rapporteurs et d'actionneurs **optogénétiques**, permettant à la fois l'exploration optique de l'activité neuronale et la génération de courants électriques transmembranaires pour l'activation et l'inhibition neuronales, l'utilisation de l'optique a permis d'immenses progrès dans l'ingénierie inverse des circuits neuronaux. Une révolution parallèle est en train de prendre forme pour mettre en œuvre tout le potentiel de ces outils dans les interfaces cerveau-machine optiques dédiées à l'interrogation des circuits neuronaux et la restauration de la vision. Plus précisément, de nouvelles technologies issues des travaux fondamentaux en photonique commencent à émerger pour permettre de lire et d'écrire dans les circuits neuronaux avec une résolution suffisante pour résoudre le potentiel d'action individuel d'une cellule unique dans un champ d'excitation de quelques millimètres, en profondeur et sur des animaux se déplaçant librement. L'optogénétique a déjà réalisé une percée importante dans la restauration de la vision à faible résolution chez l'homme, et l'amélioration de la technique nécessitera désormais des efforts concentrés sur des dispositifs compacts.

Dans le contexte des applications cliniques, il sera de plus en plus important de développer des technologies de rétroaction où la stimulation peut être rapidement adaptée à l'effet produit, que ce soit à partir d'approches optiques, ultrasonores, ou électromagnétiques.

### DÉLIVRANCE D'AGENTS THÉRAPEUTIQUES CIBLÉE PHYSIQUEMENT ET CONTRÔLE SPATIO-TEMPOREL DES THÉRAPIES

L'un des verrous majeurs des thérapies actuelles est leur **manque de précision ou de spécificité** pour les cibles à traiter. Il en résulte un déficit d'efficacité et des effets secondaires souvent sévères qui conduisent à l'arrêt des traitements ou à l'émergence de phénomènes de résistance. Si la notion de cible thérapeutique est fréquemment associée à un complexe moléculaire plus ou moins spécifique, l'accès d'un médicament ou l'action thérapeutique d'un traitement (physique ou médicamenteux) se heurte à des barrières physiques à toutes les échelles : au niveau des tissus, au niveau cellulaire, puis au niveau intracellulaire. Une meilleure compréhension de ces barrières physiques, nouvellement considérées comme des cibles, est l'un des objectifs de la **mécano-biologie** évoquée plus haut et plus généralement des **thérapies physiques** qui visent à moduler temporairement ou non, localement ou non, ces barrières. Citons par exemple l'importance de la matrice extracellulaire, de son architecture et de ses propriétés mécaniques (rigidité, pression interstitielle...) pour l'infiltration d'anticorps thérapeutiques ou pour la pénétration de cellules immunitaires dans les tumeurs solides.

Ramollir les tumeurs pour les rendre plus accessibles aux anticorps d'immunothérapie, aux chimiothérapies plus classiques et aux thérapies cellulaires (*chimeric antigen receptor* — CAR T cell, CAR NK cell ...) est une stratégie qui émerge. Les mêmes concepts de **modulation de l'environnement physique** peuvent s'appliquer pour réduire les effets délétères de la fibrose ou encore pour favoriser la cicatrisation ou la régénération tissulaire. Une connaissance approfondie des interactions entre la structure dynamique de l'environnement extracellulaire, ses propriétés physiques et les capacités de transport actif ou passif d'agents thérapeutiques biologiques (biothérapies à base de cellules, vecteurs viraux, vésicules extracellulaires, anticorps...) ou synthétiques est nécessaire.

Un autre exemple de résistance d'origine physique est l'incapacité de certains agents biologiques ou de leurs vecteurs à être internalisés par les cellules et surtout à délivrer leur contenu dans le bon compartiment intracellulaire pour être actif. Citons la délivrance d'acides nucléiques à visée thérapeutique dans la cellule qui doit échapper au confinement endosomal pour atteindre le cytosol et permettre une thérapie génique. En plus des vecteurs viraux et des **vecteurs synthétiques** tels que les nanoparticules lipidiques (vaccins à ARNm), on assiste à l'émergence de vecteurs non viraux ou hybrides comme les vésicules/particules extracellulaires. La physique des membranes et de la matière molle - fusion, fission, dynamique, radeau, coacervat et ouverture de pores, compartimentation, interaction avec la matrice — est au cœur de ces phénomènes et peut aider à une **rationalisation** et une **optimisation** des (nano)systèmes de délivrance pour une meilleure efficacité, une réduction des doses, des coûts et de l'impact environnemental des procédés de production, ainsi qu'un contrôle accru de la réponse immunitaire.

Surmonter ces barrières physiques aux traitements, c'est d'abord les identifier et les comprendre, puis proposer des outils d'activation par une combinaison de stimuli internes ou externes de l'action thérapeutique : par exemple, ouvrir le passage d'agents thérapeutiques dans le cerveau en contrôlant physiquement la barrière hémato-encéphalique. L'activation par des champs extérieurs, de manière non invasive ou minimalement invasive via des endoscopes ou dispositifs implantables, montre des résultats encourageants, certaines technologies étant déjà en phase clinique : ultrasons, rayonnements ionisants, radiofréquence, plasmas froids, champs magnétiques alternatifs, rayonnements optiques dans les fenêtres de transparence des tissus, champs électriques pulsés pour l'électroporation ou l'électrochimiothérapie... Ces **stimuli physiques** diffèrent tant par leur capacité à pénétrer les tissus et à exercer une action ciblée spatialement (zone de focalisation) et/ou temporellement que par leurs modes d'action souvent multifactoriels et encore mal identifiés sur les structures biologiques. Une meilleure compréhension des interactions dynamiques entre les rayonnements et la matière biologique à toutes les échelles de temps et d'espace sera nécessaire. Par

exemple, les applications des plasmas froids (antibactériens, anticancéreux, régénératifs...), dont les sources peuvent être miniaturisées et appliquées par endoscopie, n'en sont encore qu'à leur début.

Pour augmenter encore la précision et l'efficacité, les stimulations physiques peuvent être amplifiées localement par des activateurs, souvent des nanoparticules, qui viennent relayer l'interaction entre le stimulus physique et la matière biologique: les nanoparticules plasmoniques ou absorbantes comme nanosources de chaleur ou photosensibilisateurs, les nanoparticules magnétiques déjà visibles par IRM ou MPI pour stimuler mécaniquement ou thermiquement leur environnement, des nanoparticules à numéro atomique élevé pour démultiplier les effets des radiothérapies (les nanoparticules d'hafnium et de gadolinium développées par des entreprises françaises sont en essai clinique comme radiosensibilisateurs chez l'homme...). Le potentiel de ces nanoparticules repose sur une connaissance plus poussée des interactions entre nanoparticules, rayonnement et milieu biologique. On peut espérer par l'utilisation de nanoparticules « activables » ouvrir des fenêtres thérapeutiques pour surmonter les résistances aux traitements dont les moyens d'action sont biologiques. Par exemple, la nanohyperthermie, en modulant thermiquement la matrice extracellulaire des tumeurs solides, peut permettre d'améliorer l'infiltration et l'accès aux cellules tumorales des cellules immunitaires cytotoxiques. Un des défis sera de savoir combiner de manière la plus optimale possible les différents traitements et de les étendre à d'autres types de pathologies que le cancer, comme par exemple les plaques d'athérosclérose ou la fibrose hépatique ou pulmonaire. Un autre défi pour ces traitements de précision vise à contrôler la réponse immunitaire, la physique pouvant apporter des concepts et des méthodes pour mieux comprendre et maîtriser la déclenchement (activation) de l'immunité.

Enfin, beaucoup de progrès sont attendus dans les modes d'administration des traitements et des nouvelles (bio)-thérapies. L'hydrodynamique, la physique non linéaire, la physique de la matière molle, si les liens avec les technologies médicales sont noués, devraient contribuer à l'optimisation des méthodes de délivrance locale, ciblée et contrôlée, comme par exemple les aérosols et les dispositifs d'administration de médicaments sous pression, telles que les micro- et nano-aiguilles, les biomatériaux de soutien et d'auto-réparation, les colles biologiques, les sutures, les stents...

Une stratégie intéressante est d'exploiter les stimuli internes à l'organisme et spécifiques à la pathologie, comme par exemple les zones de turbulence dans les vaisseaux sanguins ou l'augmentation de température dans les zones d'inflammation, pour activer la délivrance d'un principe actif sur ces cibles à partir d'un (nano)vecteur/capteur intelligent. L'avenir permettra probablement de combiner les réponses aux stimuli interne (donc personnalisé) et externe avec un contrôle en temps réel par

des capteurs et une rétroaction. En France, il semble que les chercheurs et les chercheuses dans ces domaines sont relativement bien connectés au monde médical pour permettre des applications cliniques et un transfert de technologie relativement rapides.

## MÉDECINE PERSONNALISÉE : ORGANOÏDES, INGÉNIERIE TISSULAIRE ET CELLULES ARTIFICIELLES

Un défi majeur de la médecine consiste en l'hétérogénéité des patients. Alors même que chaque personne se définit par son histoire, son environnement, son matériel génétique, son comportement singulier, comment délivrer le bon traitement au bon patient au bon moment? La possibilité d'une **thérapie personnalisée** s'est vue révolutionnée par les techniques d'imagerie et de suivi en temps réel de constantes biologiques déjà évoquées plus haut, mais également par l'émergence de tests de screening in vitro ou ex vivo sur les propres cellules du patient organisées ou non en tissu fonctionnel. Les cellules adultes prélevées sur le patient peuvent être déprogrammées en cellule immature de prolifération illimitée les cellules souches pluripotentes adultes ou IPS, puis reprogrammées pour donner n'importe quelles cellules de l'organisme. Ces cellules sont déjà largement utilisées pour modéliser de nombreuses pathologies humaines, pour tester l'efficacité et la toxicité de molécules potentiellement thérapeutiques ou pour des thérapies cellulaires. En parallèle de cette révolution de la biologie cellulaire et moléculaire, les progrès en **biophysique** et **microfluidique** ont permis de créer des **micro-architectures** avec propriétés **mécaniques** contrôlées, favorisant l'auto-organisation et/ou à l'impression de différents types de cellules en trois dimensions reproduisant au moins partiellement le développement et le fonctionnement de divers tissus biologiques. Ces organoïdes sur puce, ou en 3D, par exemple dans des capsules biodégradables, sont aujourd'hui de complexité croissante, intègrent différents capteurs miniaturisés et peuvent être mis en réseau pour étudier les interactions et échanges entre organes et leurs réponses à différentes drogues ou stimuli. La microélectronique embarquée, la création de microcanaux, l'utilisation de matériaux transparents pour faciliter le suivi temporel, le contrôle de l'environnement physique et chimique, vont permettre de reproduire l'environnement d'un organe, ses connexions et ses fonctionnalités (mécaniques, métaboliques...), dans des conditions physiologiques, mais aussi pathologiques, et cela sur les cellules mêmes du patient. À terme, la complexification des organes sur puces, mais aussi leur développement à l'échelle industrielle comme substituts de tissu humain permettront de faire progresser la compréhension des processus physiopathologiques, la recherche des biomarqueurs communs à des groupes de patients, cribler les candidats médicaments et les biothérapies, réaliser des tests de toxicité, réduire les coûts, les consommables et l'utilisation de l'expérimentation animale, et comprendre la réponse propre à chaque individu dans chaque situation testée. Il est



possible d'imaginer des essais cliniques sur puce si ces derniers peuvent également intégrer le fonctionnement immunitaire. L'apport du physicien, outre les aspects d'ingénierie et d'instrumentation, sera aussi de modéliser les comportements dans ces systèmes complexes à partir de caractérisations dynamiques multimodales, multiparamétriques et multi-échelles.

La maîtrise de la fabrication d'organoïdes servira aussi de base pour l'ingénierie tissulaire afin de concevoir des tissus personnalisés directement implantables dans l'organisme pour la médecine régénérative. Les organoïdes, fabriqués à grande échelle, pourront servir de nouveaux systèmes d'expression de biomédicaments tels que les vésicules extracellulaires.

Enfin, notons l'émergence de cellules artificielles ou synthétiques ou encore numériques qui reposent sur trois fonctions fondamentales : la compartimentation, le métabolisme ou l'autonomie énergétique et le contrôle de l'information. Le défi sera d'assembler ces fonctions pour construire des entités fonctionnelles capables de reproduire et corriger certaines fonctions cellulaires, ou encore de créer des entités qui non seulement s'auto-fabriquent et fonctionnent de manière autonome, mais peuvent aussi s'adapter à leur environnement et acquérir de nouvelles fonctionnalités, reproduisant l'évolution adaptative. On imagine également des systèmes artificiels vivants hybrides embarquant par exemple des capteurs ou nanoparticules activables. Les applications en santé sont aussi nombreuses que futuristes, aussi bien dans le domaine des biothérapies injectables pour détecter et corriger certaines fonctions dans l'organisme (thérapies géniques, vaccins, délivrance de protéine, activation du métabolisme énergétique...) que des biotechnologies pour la stérilisation, la dépollution, etc.

### ANALYSE DE MASSE ET DE PRÉCISION PAR LES NANOTECHNOLOGIES

Les nanotechnologies ont le potentiel de transformer les paradigmes biomédicaux des analyses de masse, des lectures moyennées et de l'administration de médicaments, en permettant la création de structures précises comparables en taille aux biomolécules, ainsi que des fonctionnalités chimiques et physiques sans précédent aux petites échelles. En plus des nanosondes, nanovecteurs et nanoactivateurs théranostiques évoqués plus haut, les principales contributions de la nanotechnologie sont attendues dans les domaines suivants :

- Les **mesures de précision** sur des biomolécules et des cellules, par exemple la mesure des grandeurs diélectriques des tissus et des bio-fluides, à l'aide d'un réseau d'antennes positionnées, comme dans un tomographe, ou des nanoparticules plasmoniques avec une optique compacte utilisées pour un séquençage de nouvelle génération multiplexé en temps réel, ou pour surveiller le microbiote humain ;
- Le **fractionnement** des solutions en volumes plus petits (micro/nano/picolitre) contenant un nombre discret

de molécules ou de cellules : par exemple en combinant la contraction des gouttes dans un écoulement microfluidique et la cristallisation en solution des produits pharmacologiques pour leur caractérisation ou leur détection. À une échelle proche de « l'analyse numérique », le fractionnement donne des volumes contenant un nombre discret d'entités biologiques pour une détection rapide de type PCR ;

— Le développement de **capteurs** électriques, optiques ou mécaniques pour la détection quantitative de biomolécules à l'état très dilué, sous formes d'analytes cibles (enzymes, ADN, antigènes, métabolites...) souvent cachés dans une foule d'autres molécules similaires, pour le diagnostic clinique d'événements rares. Une nouvelle génération de capteurs ultrasensibles exploite des effets physiques originaux tels que phénomènes collectifs et transitions de phases ;

— Les **nanocstructions multifonctionnelles** telles que nanofibres/nanotubes, dendrimères, capsules, vésicules lipidiques, origami d'ADN, pour une administration peu invasive en thérapie : la fonctionnalisation par des agents thérapeutiques (tels qu'ARN/ADN, anticorps ou cellules modifiées) permet de cibler un tissu ou un type de cellule particulier ou de servir d'actuateurs ou de nano-robots ;

— Les motifs de surface pour confiner et contraindre les molécules/cellules afin de faciliter la détection et l'analyse multiplexée et haut débit.

### PHYSIQUE DES PATHOGÈNES

La physique des agents pathogènes est devenue récemment un domaine d'étude à part entière pour décrire et modéliser le comportement, les interactions et la propagation des agents infectieux responsables de maladies, tels que les bactéries, les virus, les champignons et autres parasites. L'étude des propriétés biophysiques de ces agents permet de mieux comprendre leur croissance et différenciation, leurs propriétés d'adhésion et leurs interactions avec les cellules hôtes. La mécanique des interactions hôte-pathogène, la rhéologie des biofilms, la dynamique des fluides sont quelques exemples de recherches qui englobent à la fois expériences et théorie. L'objectif ultime est de fournir des moyens de prévention et de thérapie en perturbant les paramètres physiques d'infection, de propagation et de survie des agents pathogènes. En France, les chercheurs et les chercheuses de ce domaine émergent sont généralement dispersés dans différents laboratoires et leurs découvertes n'ont donc pas encore un chemin direct de type *bench to bedside*.

### MODÉLISATION ET PHYSIQUE THÉORIQUE

En fournissant un cadre théorique pour la compréhension de phénomènes biologiques complexes, tels que le repliement et la fonction des protéines, les interactions moléculaires et les voies de transduction des signaux, les modèles aident à dévoiler les principes fondamentaux qui sous-tendent les processus biologiques. Les modèles peuvent ainsi contribuer à concevoir de nouveaux mé-

dicaments et à aider au développement de la médecine personnalisée, des immunothérapies ou des traitements antiviraux, ou encore à rationaliser la pratique médicale, par exemple en guidant les protocoles d'administration des médicaments (le dosage des antibiotiques, des vaccins, des thérapies anticancéreuses). Les modèles inspirés de la physique ont l'avantage d'être **interprétables** et de fournir des informations sur des **mécanismes** inaccessibles à d'autres approches de type «boîte noire». Un exemple important est la théorie des réseaux et les concepts de la mécanique statistique utilisés pour analyser une variété de problèmes pertinents pour la médecine, allant du codage neuronal à la propagation d'une épidémie. La physique statistique s'est révélée importante pour l'analyse et la conceptualisation des *big data* typiques de la médecine moderne en développant le domaine de l'apprentissage automatique et de l'inférence de modèles interprétables à partir de données, par exemple à partir de données d'expression génétique, de séquences, etc. La modélisation est également importante pour la médecine personnalisée et pour prédire les comportements émergents en matière de santé et de maladie.

L'immunologie et la virologie, qui ont connu une accélération à la suite de la récente pandémie, constituent un domaine où des progrès passionnants sont en cours de réalisation. La modélisation statistique permet de prédire les prochaines mutations virales attendues et la manière dont le système immunitaire peut évoluer pour y faire face. La physique statistique peut également contribuer à la modélisation **multi-échelle** de **données personnalisées** croisées avec des données à l'échelle de la population, ce qui commence à se faire dans le contexte du répertoire immunologique. La modélisation du microbiome est un autre exemple où la physique statistique est pertinente et prometteuse.

La France dispose d'une grande expertise en physique biologique théorique, dont une partie est déjà orientée vers des questions pertinentes pour la médecine moderne. Il est important que ce champ continue son développement et que les progrès réalisés soient intégrés dans la politique de santé.

## VERS DES SYSTÈMES PORTABLES ET ULTRAPORTABLES

Le potentiel des systèmes d'imagerie et de thérapie portables va bien au-delà de la simple possibilité de les transporter au lit du patient. Ils permettront à terme non seulement d'effectuer des examens diagnostiques et de surveillance médicale à des endroits éloignés des centres médicaux traditionnels, mais également de traiter les patients afin notamment de pallier les déserts médicaux en France. Poussés à leurs extrêmes limites, les systèmes ultra-portables seront directement portés sur le corps ou intégrés dans des vêtements ou des accessoires. À plus court terme, deux voies de développements de dessinent : étendre la portabilité de systèmes existants

comme l'IRM ou la radiothérapie portable, et offrir de nouvelles fonctionnalités à des systèmes déjà transportables.

## PORTABILITÉ DE SYSTÈMES EXISTANTS

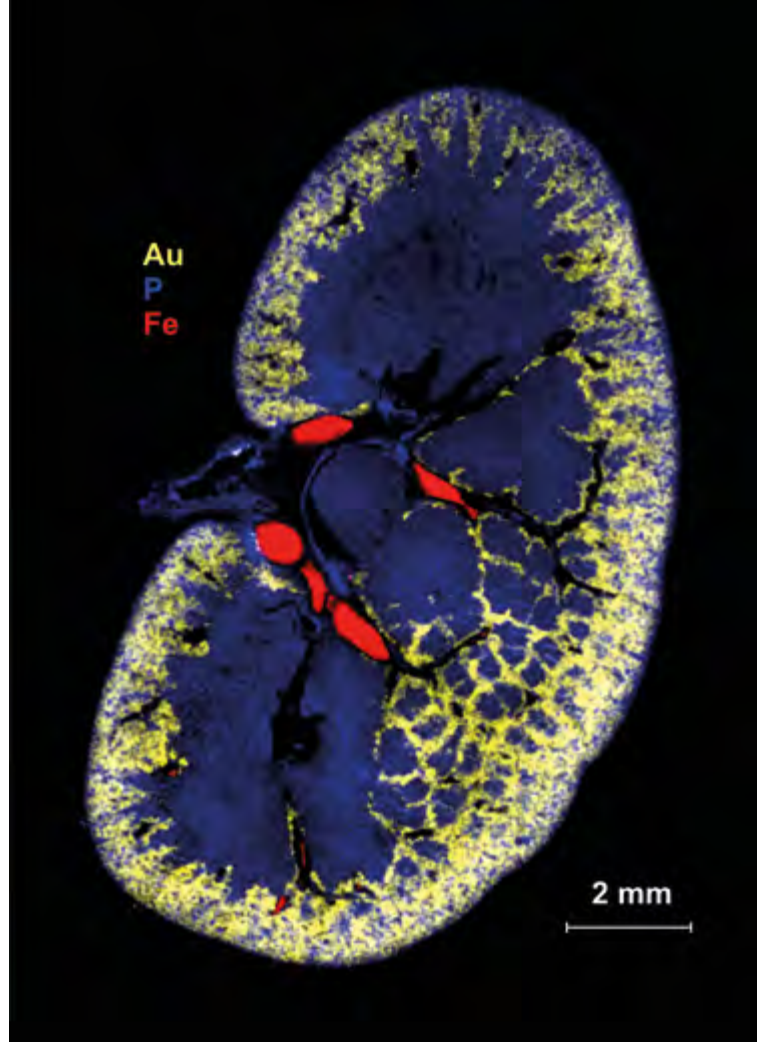
Les systèmes d'IRM standard actuels restent complexes en termes d'infrastructures et d'implantation. Ils nécessitent un environnement contrôlé (température, hygrométrie, distance de sécurité) et un accès constant aux réseaux électriques. Une alternative à ces systèmes est le développement de l'IRM à **champs faibles et ultra-faibles**, qui ne nécessite pas d'aimant supraconducteur et dont la baisse du rapport signal sur bruit pourrait être compensée grâce au développement de **capteurs hautement sensibles** tels que les SQUID ou SQUIF ou encore des antennes supraconductrices sur de larges volumes. La fabrication d'aimants à champ faible, mais très homogène et stable, qu'ils soient permanents ou résistifs, nécessite la mise en place de nouvelles technologies ou l'utilisation de nouveaux matériaux. Les techniques de gain de signal telles que la polarisation dynamique ou le pompage optique peuvent être de bons candidats pour le développement d'une imagerie spécifique et ciblée de l'activité biologique. Ces systèmes, bien qu'offrant une qualité d'image moindre, ont l'avantage d'être quasi-portables et peuvent donc être utilisés dans des environnements encore inaccessibles aux systèmes d'IRM (bateaux, champs de bataille, zones reculées, etc.).

Le développement des systèmes de radiothérapie transportable est en émergence, et il en est de même des accélérateurs linéaires d'électrons compacts et portables. La première unité de radiothérapie transportable a déjà vu le jour pour permettre à des populations reculées d'avoir un accès aux soins plus précocement.

## NOUVELLES FONCTIONNALITÉS DE SYSTÈMES PORTABLES EXISTANTS

Les échographes disposent d'atouts majeurs : ils sont transportables, non-irradiants, économiques. Mais ils présentent une limitation majeure : la propagation des ultrasons est affectée par les barrières osseuses, dont le crâne. Les travaux récents de formation de front d'onde pourraient être poursuivis pour atteindre un niveau de précision suffisant pour l'imagerie ultrasonore des structures cérébrales. Ils viendraient ainsi compléter une autre découverte récente, l'imagerie ultrarapide par onde plane, qui a centuplé la sensibilité de la mesure des flux sanguins. La combinaison des deux approches ouvrirait la voie à l'imagerie de l'activité cérébrale par un système portable et à bas coût. Il ne s'agit que d'un exemple du potentiel de la physique des ondes en médecine. Les techniques de formation de front d'ondes concernent toutes les ondes, de l'acoustique jusqu'à l'électromagnétisme. Les recherches en optique sont d'ailleurs à l'heure actuelle particulièrement poussées, avec des équipes françaises à la pointe de la recherche internationale. La physique des ondes et son corollaire actuel, le dévelop-

Rein de rat ayant préalablement reçu une dose de nanoparticules d'or. © Vincent MOTTO-ROS/ Lucie SANCEY/ILM/CNRS Image



pement des métamatériaux, devraient logiquement être à l'origine d'un nombre croissant d'applications en santé, en imagerie comme en thérapie.

### IMPACT ENVIRONNEMENTAL DES THÉRAPIES ET DU DIAGNOSTIC

Le domaine de la santé, qu'il s'agisse des méthodes de diagnostic ou des procédés de soin, ont un impact environnemental très important : coût énergétique, déchets toxiques, utilisation de consommables à usage unique et à base de plastique, utilisation de rayonnements ionisants, dispositifs et médicaments à durée d'utilisation courte, transport, production mondialisée, procédés de production de médicaments et de biothérapies... Ce coût environnemental, souvent lié à des coûts économiques, est souvent justifié par les impératifs sécuritaires et réglementaires et les bénéfices individuels ou collectifs en termes d'espérance de vie et/ou de qualité de vie. Une démarche de fond est initiée dans le monde hospitalier pour mesurer précisément l'impact environnemental de chaque traitement et de comparer les bénéfices pour le patient traité au risque environnemental collectif qui peut affecter des milliers de personnes sur des temps longs. La recherche et l'innovation, et en particulier les physicien·nes, se doivent d'apporter leurs contributions pour proposer une démarche rationnelle et quantitative afin de réduire l'impact environnemental de la santé.

### PERSPECTIVES

Comment favoriser les découvertes fortuites tout en promouvant le plus efficacement possible la physique pour la santé ? Comment maximiser l'impact sur les pratiques médicales futures et la santé publique en général ? La France dispose d'un potentiel unique d'innovation en la matière : il ne fait aucun doute que certaines des découvertes récentes en physique fondamentale dans les laboratoires de recherche français portent en germe les révolutions médicales de demain. *In fine*, seul le transfert industriel permettra néanmoins à ces recherches de bénéficier au plus grand nombre. Les organismes de recherche sont à ce titre d'ores et déjà dotés de structures de valorisation performantes. Les organismes de recherches n'ont pas pour vocation de se substituer aux entreprises et doivent donc affirmer des choix scientifiques **forts** et **trop risqués** pour des entreprises, comme le financement de **projets aux extrêmes**. L'imagerie IRM illustre cette approche : les entreprises se concentrent sur les hauts champs magnétiques tandis que les laboratoires développent les ultra-hauts champs magnétiques pour une résolution inégalée et les ultra-bas champs pour une portabilité nouvelle. Les sections du CNRS et INSERM, qui possèdent une vision d'ensemble des projets scientifiques les plus prometteurs pourraient, en amont, être des acteurs majeurs dans l'identification d'innovations à fort potentiel en santé, tandis que les structures de valorisation pourraient accompagner réglementairement les projets dès les premières phases de conception de dispositifs dédiés aux preuves de concept chez l'homme.